

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТОКСОПЛАЗМОЗА

Счастливая Т.Д., Афанасенко Г.П.

Кыргызско-Российский Славянский Университет, г. Бишкек.

Резюме: в статье представлен современный опыт диагностики и лечения больных токсоплазмозом, в том числе беременных, новорожденных и детей раннего возраста.

Ключевые слова: токсоплазмоз, беременные, новорожденные, диагностика, лечение.

ТОКСОПЛАЗМОЗДУ ДАРЫЛООНУН ЖАНА ДИАГНОСТИКАСЫНЫН АКТУАЛДУУ МАСЕЛЕЛЕРИ

Счастливая Т.Д., Афанасенко Г.П.

Кыргыз-Россия Славян Университети, Бишкек ш.

Резюме: макалада токсоплазмоз менен оорукчандарды, анын ичинде кош бойлуу, ымыркай жана жаш балдарды, дарылоонун жана диагностикалоонун заманбап ыкмалары көрсөтүлгөн.

Негизги сөздөр: токсоплазмоз, кош бойлуулар, ымыркайлар, диагностика, дарылоо.

ACTUAL QUESTIONS OF TOXOPLASMOSIS DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Schastlivaya T.D., Afanassenko G.P.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek city

Resume: It is represented in the article the present-day experience of diagnostics and treatment of toxoplasmosis patient including pregnant women, newborns and children of tender age.

Key words: toxoplasmosis, pregnant women, newborns, diagnostic, treatment.

Диагностика и лечение токсоплазмоза являются одним из самых сложных вопросов этой проблемы. В среде практикующих врачей можно встретить диаметрально противоположные мнения относительно как частных показаний к терапии, так и методов ее проведения, особенно у беременных и новорожденных. Изучение медицинской литературы свидетельствует, что достаточно большое число врачей (в том числе – неонатологов и инфекционистов) не имеют должного представления о подходах к диагностике, обоснованию терапии и критериях выздоровления.

Токсоплазмоз – инфекционное заболевание, повсеместно распространенное в различных, преимущественно с теплым климатом, регионах. Инфицированность в разных странах колеблется от 2 до 90%. В Западной Европе и Северной Америке инфицированность среди практически здорового населения составляет 25-50%, в Африке, Центральной и Южной Америке – до 90%. Распространенность: в странах СНГ – 20-30%.

В Кыргызстане инфицированность населения в среднем составляет 19,5%. Дети инфицированы неодинаково: от 3,9% - в высокогорных районах, до 20,8% в сельской местности Чуйской долины республики. Диагностика заболевания представляет определенные трудности, поскольку не все инфицированные имеют явные клинические проявления заболевания. Так, изучение заболеваемости среди инфицированных токсоплазмами в Чуйской долине, показало, что в 17,4% токсоплазмоз протекает с выраженными клиническими проявлениями, в 24,7% заболевание имеет стертые субклиническое течение, в 10,9% обнаруживаются лишь остаточные явления после перенесенного токсоплазмоза и в 47,0% отмечается бессимптомное носительство.

В период беременности примерно 5-7% женщин впервые инфицируются токсоплазмами. При остром токсоплазмозе передача возбудителя плоду происходит в 40-50% случаев. Следует помнить, что женщина может передать токсоплазмоз плоду только раз в жизни. В основном тяжелые формы заболевания проявляются у новорожденного, если мать заразилась токсоплазмозом в первой половине беременности. При инфицировании во второй половине беременности, заболевание у ребенка протекает относительно доброкачественно, и часто развивается уже после рождения.

Инкубационный период: от 3 до 21 дня, но может удлиняться до нескольких месяцев. Длительность инкубационного периода зависит от вирулентности токсоплазм, массивности инвазирования и состояния преморбидного фона макроорганизма.

Острые, манифестные формы заболевания встречаются относительно редко, в основном при врожденном токсоплазмозе и у пациентов, страдающих иммунодефицитными состояниями (СПИД, злокачественные онкологические заболевания и т.п.), у которых могут возникать тяжелые формы заболевания, даже с летальным исходом.

Заражение человека происходит следующим образом:

- алиментарным путем при употреблении сырых и недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения и через грязные руки;
- контаминационным путем через слизистые оболочки и поврежденную кожу (царапины, ссадины, порезы, укулы), что характерно для ветеринаров, рабочих мясокомбинатов, работников животноводческих ферм, а также для некоторых медработников (акушеров-гинекологов, хирургов и др.);

- трансплацентарный путь, когда передача инфекции плоду осуществляется от больной (в острой фазе) или свежее зараженной женщины, т.е. преимущественно тогда, когда в ее организме имеет место бактериемия;

- передача инфекции воздушно-капельным путем, трансмиссивным (через укусы насекомых) и половым путем – практически не доказана;

- есть сведения, что возможна передача инфекции через кровь доноров и при пересадке органов и тканей человеку.

После первичного заражения, генерализация токсоплазменной инфекции (лимфо- и гематогенная) наблюдается в течение первых 3-6 недель. В последующем происходит фактическое исчезновение возбудителей из внеклеточного пространства и формирование цист в органах и тканях. Именно это время – до 1,5 месяцев после заражения, является критическим для проведения антипротозойной терапии. Именно в этот момент, возможно создание во внеклеточном пространстве таких концентраций препаратов против токсоплазм, которые позволяют уничтожить возбудителя в максимально возможном количестве (если такие концентрации поддерживаются не менее 3 недель).

Однако, до 60 % случаев протекает в латентной форме (без клинических проявлений, ухудшающих качество жизни пациента), что обуславливает редкость выявления этой формы болезни и, соответственно, не менее редкое назначение адекватной антипротозойной терапии.

Даже, если острый токсоплазмоз диагностируется своевременно (что чаще бывает у беременных), часть токсоплазм к моменту начала терапии уже формирует цисты (со второй недели после заражения), которые чрезвычайно устойчивы к внешним воздействиям (в том числе к градиенту антипротозойных средств).

Исключением являются иммунодефицитные состояния, при которых токсоплазмы, впервые попав в организм человека, фактически не образуют цисты, перманентно размножаются в органах с хорошим кровоснабжением (легкие, мозг, почки и т.д.). Это сопровождается неконтролируемым цитолизом инфицированных клеток с развитием паразитарного сепсиса (септикопиемии отдельно, или в сочетании с нейроинфекцией).

После того, как инфекционный процесс переходит в хроническую стадию (хронический токсоплазмоз), создается динамическое равновесие между «стремлением» возбудителя выжить и «желанием» иммунной системы человека противодействовать этому процессу.

При хроническом токсоплазмозе (ХТ) у лиц с иммунным дисбалансом (не путать с иммунодефицитом) период активного размножения возбудителя (с гибелью ранее инфицированных клеток, инвазией новых и т.д.), происходит очень кратковременно, так как этому противодействуют основные механизмы иммунной защиты. Данные зарубежных исследователей подтверждают, что в основе обострения ХТ лежит не активация (размножение) возбудителя, а неадекватный иммунный ответ. Поэтому клинические проявления обострения ХТ у лиц с иммунным дисбалансом связаны, в

основном, с формированием в ходе инфекционного процесса гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) к антигенам токсоплазм. Поскольку наиболее иммуногенным является большой поверхностный антиген токсоплазм (SAG1 или P30), именно к нему, как установлено и развивается ГЧЗТ.

Клинически приобретенный и врожденный токсоплазмоз могут протекать в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме и иметь острое или хроническое течение.

Тяжелые формы приобретенного токсоплазмоза обычно начинаются остро: гипертермия до 38-39°C, слабость, сильная головная боль, мышечные и суставные боли. Высыпания на коже имеют пятнисто-папулезный характер, иногда они сливаются, образуя пятна с фестончатыми краями, располагаются равномерно по всему телу. Характерно увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейных, подмышечных и паховых. Определяется гепатоспленомегалия. Иногда возникает острый миокардит с нарушением ритма и проводимости. Поражение ЦНС протекает по типу энцефалита, энцефаломиелита или менингоэнцефалита и сопровождается многократной рвотой, менингеальными симптомами, судорогами, потерей сознания, поражением черепно-мозговых нервов, мозжечковыми расстройствами, гемипарезами. Могут иметь место определенные психические расстройства.

Для легкой формы заболевания характерны общая слабость, субфебрильная температура, боли в мышцах, умеренные диспептические расстройства.

При латентной форме клинические симптомы отсутствуют. Позже могут быть обнаружены очаги кальцификатов, склерозированные лимфатические узлы, остаточные явления перенесенного хориоретинита.

Для хронического токсоплазмоза характерны продолжительный субфебрилитет, лимфаденопатия, явления мезаденита, генерализованные артралгии, гепатомегалия без нарушения функции печени, частое поражение желчевыводящих путей. Нередко поражается нервная система с появлением астенических состояний, различного рода фобий, неврастенических реакций. Иногда возникает вялопротекающий токсоплазмозный энцефалит, с эпилептиформным синдромом, с периодически возникающими клоническими или клонико-тоническими судорогами. Длительное многолетнее течение приводит к снижению интеллекта, формированию джексоновской эпилепсии, стойким психическим расстройствам, тяжелой дизэнцефальной патологии. Частыми проявлениями хронического токсоплазмоза являются хронический арахноидит с очаговыми симптомами (снижение остроты зрения, сужение полей зрения), поражение глаз (хориоретинит, увеит, прогрессирующая близорукость), атрофия зрительного нерва и даже полная потеря зрения.

Врожденный токсоплазмоз также может протекать остро и хронически.

Острая форма, как правило, имеет тяжелое течение, выражены симптомы интоксикации, температура субфебрильная или высокая. На коже обильная пятнисто-папулезная или геморрагическая сыпь, реже - кровоизлияния в слизистые оболочки и склеры. Часто бы-

вают желтуха, гепатоспленомегалия, увеличение всех групп лимфатических узлов, возможны диспептические расстройства, пневмония, миокардит. Как правило, развиваются энцефалит или менингоэнцефалит (рвота, судороги, тремор, параличи, парезы, поражение черепно-мозговых нервов и др.), может наступить и летальный исход.

При хроническом течении, длительно сохраняются субфебрильная температура, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, желтуха. Постепенно прогрессируют признаки поражения ЦНС: отмечается задержка умственного развития, нарушение становления речи и двигательных функций, повышение мышечного тонуса, появление патологических рефлексов. Формируются гидроцефалия или микроцефалия с олигофренией, тяжелая необратимая патология глаз в виде микрофтальмии, хориоретинита, атрофии зрительного нерва. Реже встречаются тугоухость и глухота.

Отдаленные клинические признаки врожденного токсоплазмоза - задержка психического и физического развития, эпилептические припадки, гидроцефалия могут регистрироваться через много лет после перенесенного заболевания.

Современные диагностические лабораторные исследования включают:

- определение антигена токсоплазм методом РИФ;
- определение ДНК токсоплазм в крови методом ПЦР;
- выявление специфических антител к токсоплазмам (IgM, IgG, IgA) методом ИФА;
- реакция связывания комплемента (РСК);
- метод изучения avidности поликлонального IgG-ответа («avidity-Elisa») - этот метод помогает в определении сроков начала токсоплазменной инфекции (в случаях выявления IgG и диагностических титров IgM);
- постановка внутрикожной пробы с токсоплазмином, пациентам старше 2-х лет.

При ультразвуковом исследовании типичными для токсоплазмоза являются: венрикуломегалия, внутричерепные кальцификаты, гепатоспленомегалия, асцит, перикардиальный и плевральный выпоты. У беременных может быть утолщена плацента и содержатся гиперэхогенные включения.

Об остром процессе свидетельствуют: наличие специфических IgM, увеличение титра IgG в динамике и присутствие низкоавидных антител. При высокой концентрации IgG, антитела класса IgM уже могут не выявляться, что не исключает острую инфекцию. В данном случае особое диагностическое значение приобретает определение индекса avidности.

Как правильно интерпретировать серологические результаты исследований и планировать лечение? При определении IgG и IgM антител к токсоплазмозу в сыворотке крови возможны следующие варианты результатов: +Ig G и - Ig M: данный результат свидетельствует о наличии стойкого пожизненного иммунитета (до 65% взрослого населения) к возбудителю токсоплазмоза. Данное сочетание антител в крови детей, мужчин и небеременных женщин, которые планируют беременность, не требует продолжения исследований и

лечения. Если диагностика проводилась впервые во время беременности, дополнительно необходимо провести анализы крови и мочи на ДНК токсоплазм методом ПЦР и определить avidность IgG к токсоплазмам. Отсутствие ДНК и высокая avidность - подтверждение того, что иммунитет к токсоплазмам был приобретен до наступления текущей беременности, следовательно, в дальнейшей в диагностике и лечении нет необходимости. -Ig G и +Ig M - вероятность первичного инфицирования токсоплазмами. Во время беременности данная ситуация указывает на возможность внутриутробного инфицирования. Поэтому, необходимо провести анализы крови и мочи на ДНК токсоплазм методом ПЦР, а анализ крови на IgG и IgM обязательно повторить через 1-2 недели, когда IgG уже должен быть положительным. Если IgG положительный, ДНК обнаружено - назначается лечение, в противном случае (- IgG, ДНК не обнаружено) результат анализа IgM был ошибочно положительным. +Ig G и +Ig M - возможно первичное инфицирование, однако необходимо помнить, что IgM может оставаться положительным от 3 месяцев до 2 лет после перенесенного токсоплазмоза. Поэтому, необходимо провести анализы крови и мочи на ДНК токсоплазм методом ПЦР и с помощью анализа остроты инфекции (aviditytest - avidность IgG) определить время заражения. -Ig G и -Ig M - отсутствие инфицирования. Женщины на этапе планирования беременности и беременные женщины с таким результатом должны быть включены в группу риска и обследоваться каждый триместр. Анализ можно повторить на 22-24 неделях и перед родами. Если присутствует сероконверсия - для определения инфекции проводится амниоцентез, цепная реакция полимеразы (PCR), после этого производится лечение инфицированной матери и ребенка. При определении в сыворотке крови новорожденного положительного результата по IgM, диагноз может быть подтвержден, если в крови матери также выявляется положительный титр IgM. При хронической и латентной форме инфекции у новорожденного, в тех случаях, когда инфицирование произошло в I или II триместре беременности, IgM может не выявляться. Тогда о наличии инфицирования можно судить по динамике IgG, при этом также необходимо исследовать уровень IgG в крови матери. При наличии инфицирования, уровень IgG в первые месяцы жизни новорожденного растет. При отсутствии инфицирования IgG в крови новорожденного либо не выявляется (мать серонегативна), либо падает (элиминация материнских антител). В некоторых случаях для подтверждения диагноза используются методы выявления токсоплазм в биоптатах, ликворе, крови (культуральный метод, ПЦР и др.).

Профилактика врожденного токсоплазмоза направлена на выявление беременных с первичной инфекцией. Необходимо двукратное серологическое обследование в начале беременности (при постановке на учет) и на 20-24-й неделе беременности. Переход отрицательной реакции (при первичном обследовании) в положительную (сероконверсия), а также высокие и нарастающие титры специфических антител указывают на то, что женщина заразилась в период между об-

следованиями. Такую пациентку необходимо лечить для предотвращения передачи инфекции плоду.

Лечение следует проводить не ранее 12-16-й недели беременности, поскольку препараты пириметамин или фансидар могут оказывать тератогенное действие на плод.

В современной практике основными лекарственными средствами для лечения токсоплазмоза являются ровамицин (аналог спирамицина) и фансидар (сочетанный препарат пириметамин и сульфадоксин). Дополнительно назначается фолиевая кислота или фолиат кальция (что предпочтительнее), так как противопрозоиные препараты ингибируют дигидрофолат-редуктазу, нарушают образование тетрагидрофолиевой кислоты, что способствует развитию анемии.

Лечение проводится по следующей методике:

1. Спирамицин (ровамицин) 3 млн ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с

2. Хлоридином по 0,025 г внутрь 2 раза в сутки 7 дней, одновременно с сульфаниламидными препаратами (сульфадимезин или сульфадоксин) по 1,0 г внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

3. Обязательно назначается фолиевая кислота (или фолиат кальция 10 мг/сутки внутрь) для предупреждения развития анемии.

Вместо хлоридина и сульфаниламидов в современной практике широко используется сочетанный препарат - фансидар (пириметамин 25 мг, сульфадоксин 500 мг) по 3 таб. внутрь 1 раз в сутки 10 дней.

С целью профилактики врожденного токсоплазмоза, беременным следует проводить три курса лечения: второй курс через -10 дней, третий - через 1 месяц.

Специфическая терапия врожденного токсоплазмоза у новорожденных обязательно должна быть проведена даже при субклиническом или латентном течении инфекции. Для этого применяются пириметамин (дараприм, хлоридин, тиндуриин) + сульфадимезин 4-6 недельные курсы. Оба препарата являются синергистами. Однако, они также как и антибиотики, не оказывают выраженного бактерицидного действия на внутриклеточные и цистные формы токсоплазм, поэтому лечение при врожденном токсоплазмозе длительное.

Пириметамин в первые два дня назначают внутрь в нагрузочной дозе -2 мг/кг/сут, разделенной на два приема; далее в дозе 1мг/кг/сут. (в 2 приема внутрь) через день, так как период полувыведения из организма до 100 часов.

Сульфадимезин назначают в дозе 50-100 мг/кг/сут. в 2 или 4 приема внутрь. Для предупреждения анемии три раза в неделю дают фолиевую кислоту по 1мг 2-3 раза в день, 2 дня в неделю.

При применении фансидара (1 табл. содержит препарат пириметамин 25 мг и сульфадоксин 500 мг) расчет проводят по пириметамину.

Предлагается курсы лечения пириметамином (фансидаром) чередовать с антибактериальной терапией спирамицином или ровамицином в дозе 100 мг/кг/сут, в два приема, внутрь в течение 1-1,5 месяцев.

Существует несколько рекомендаций по лечению врожденного токсоплазмоза:

1. При очевидном врожденном токсоплазмозе рекомендуется проведение специфической терапии в течение года: 4-6 недель фансидар+фолиевая кислота 2 дня в неделю, в течение года 4 курса, разделенных 1-1,5 месячными курсами спирамицина(ровамицина);

2. При очевидном врожденном токсоплазмозе в активной форме с тяжелыми поражениями (хориоретинит, менингоэнцефалит, генерализованное течение заболевания) специфическое лечение такое же + кортикостероиды.

3. При субклиническом врожденном токсоплазмозе, доказанном иммунологически, оптимальным является проведение 6-недельного курса фансидара и 6 недельного курса спирамицина (ровамицина) и далее 4-недельные курсы фансидара чередующиеся с 6-недельными курсами спирамицина и так до 1 года.

4. Здоровым детям без убедительных серологических доказательств наличия инфекции, но с доказанным активным приобретенным во время беременности токсоплазмозом у матери проводится 4-недельный курс фансидаром, затем курс спирамицином, а далее в зависимости от результатов исследований и выявления Ig M и Ig.

5. Здоровые дети с положительными результатами на токсоплазмоз получают спирамицин в течение 1 месяца и далее курс фансидара 1 мес. В последующем - в зависимости от результатов обследования.

Необходимость длительного лечения врожденного токсоплазмоза обусловлена тем, что при явных его формах смертность составляет до 5 лет 12%; а у 85% больных детей отмечается задержка или резкое отставание умственного развития; у 75% - судороги, параличи; у 50% - плохое зрение.

Литература:

1.Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. Токсоплазмоз у детей. Ростов н/Д., 2007г.-40с.

2.Инфекционные болезни у детей /Под ред. Симовьян Э.Н. - Феникс.,2011- 126с.

3.Региональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста/ Под ред. Романезова М.Г., Ершова Ф.И.- М., 2009. - 89с.

4. Марданлы С.Г. Токсоплазмоз.- Эколаб., 2007.- 131с.

5. Шабалов Н.П. Неонатология. - Т.П. - М., 2004. - 608с.